

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 451/02, A61K 31/46	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/43285 (43) Date de publication internationale: 20 novembre 1997 (20.11.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00825</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 mai 1997 (07.05.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/05839 10 mai 1996 (10.05.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CIS BIO INTERNATIONAL [FR/FR]; Route Nationale 306, F-91400 Saclay (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): MAUCLAIRE, Laurent [FR/FR]; 3, rue Amiral Mouchez, F-75013 Paris (FR). EDMOND, Patrick [FR/FR]; 26, rue de la Chanterie, F-37210 Parçay-Meslay (FR). GUILLOTEAU, Denis [FR/FR]; La Charmoise, 18, rue Inglessi, F-37260 Fondettes (FR). BESNARD, Jean-Claude [FR/FR]; 17, quai de la Loire, F-37210 Rochecorbon (FR). FRANGIN, Yves [FR/FR]; La Maison Neuve, F-37340 Hommes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: BREVATOME; 25, rue de Ponthieu, F-75008 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: TROPANE DERIVATIVES USEABLE IN PARTICULAR FOR IN VIVO DETECTION OF DOPAMINE TRANSPORTERS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DU TROPANE UTILISABLES EN PARTICULIER POUR LA DETECTION IN VIVO DES TRANSPORTEURS DE LA DOPAMINE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention features tropane derivatives useable in particular for in vivo detection of dopamine transporters. These derivatives are of formula (I), in which R¹ is H or Sn(R³)₃, R² is for instance the methyl group, and X and Y are various substituents. The derivatives with X = CH₃ and Y = H present a high specificity for the dopamine transporter relative to that of serotonin (74 % inhibition when the transporter is previously saturated with GBR 12909)</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne des dérivés du tropane utilisables en particulier pour la détection in vivo des transporteurs de la dopamine. Ces dérivés répondent à la formule (I), dans laquelle R¹ est H ou Sn(R³)₃, R² est par exemple le groupe méthyle, et X et Y sont divers substituants. Les dérivés avec X = CH₃ et Y = H présentent une forte spécificité pour le transporteur de la dopamine par rapport à celui de la sérotonine (inhibition de 74 % lorsque le transporteur est saturé préalablement par GBR 12909).</p> <div data-bbox="812 1239 1412 1554"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <div data-bbox="1136 1722 1445 1932"> <p>US 24411 = 6,186,083</p> </div>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

DERIVES DU TROPANE UTILISABLES EN PARTICULIER POUR LA
DETECTION IN VIVO DES TRANSPORTEURS DE LA DOPAMINE

DESCRIPTION

5

Domaine technique

La présente invention a pour objet des dérivés du tropane, qui peuvent être radioiodés et utilisés
10 comme radioligands iodés pour la visualisation en SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography) des transporteurs de la dopamine au niveau du système nerveux central.

La dopamine est un neuromédiateur qui est
15 synthétisé au niveau du neurone présynaptique où il est stocké. Lorsque le neurone est stimulé, la dopamine est libérée dans la fente synaptique où elle diffuse. Une partie interagit avec les récepteurs du neurone postsynaptique. Cette interaction provoque des
20 réactions biochimiques intracellulaires qui conduisent entre autre à la propagation du signal nerveux. La plus grande partie est recaptée par le neurone présynaptique grâce à un transporteur. L'inhibition du transport de la dopamine, par les dérivés de la cocaïne
25 en particulier, conduit à une augmentation du taux de dopamine au niveau post synaptique du neurone. Des anomalies de la neurotransmission dopaminergique sont impliquées dans des maladies neurodégénératives ou psychiatriques telles que les maladies de Parkinson et
30 d'Alzheimer, et la schizophrénie. Etant donné le rôle important du transporteur de la dopamine dans la régulation de la neurotransmission, le développement de radioligands émetteurs de rayonnement gamma

susceptibles de se fixer sur le transporteur de la dopamine avec une forte affinité et sélectivité est nécessaire pour la visualisation de ce transporteur, dans le but de faire le diagnostic précoce de ces maladies et dans le but de pouvoir apprécier :

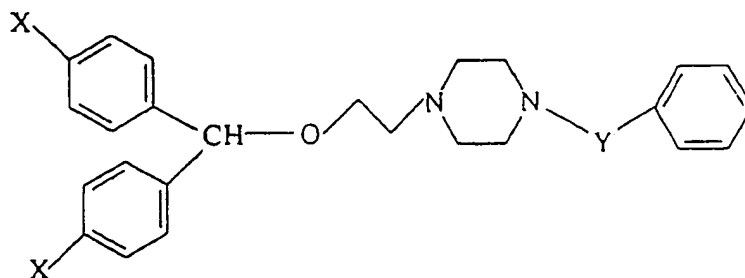
- l'évolution de la densité de transporteurs de la dopamine au cours d'une maladie, et
- le suivi d'une thérapie administrée à un patient.

10

Etat de la technique antérieure

Dans ce but, plusieurs types de ligands ont été étudiés, tels que les dérivés du GBR de formule :

15



A titre d'exemple de tels dérivés, on peut citer les composés suivants répondant à la formule ci-dessus :

20

GBR 12935 : $X=X'=H$; $Y=-(CH_2)_3$; $K_d = 5,5 \text{ nM}$ (Andersen 1987)
 GBR 12783 : $X=X'=H$; $Y = -CH_2-CH=CH-$; $K_d = 1,6 \text{ nM}$ (Bonnet et Constantin 1986)

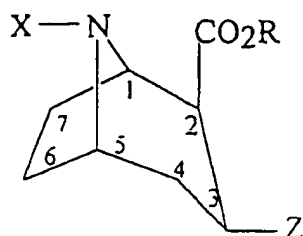
Ce type de composés possède in vitro une très bonne affinité pour le transporteur de dopamine. Néanmoins, des études de compétition in vitro avec un

25

Néanmoins, des études de compétition in vitro avec un analogue iodé du GBR 12783 (Foulon 1992) ont mis en évidence une perte importante de l'affinité pour le transporteur de la dopamine. De plus, des études de biodistribution cérébrale chez le rat ont révélé une fixation non spécifique très importante.

Plus récemment, on a proposé l'utilisation d'analogues iodés de la cocaïne qui possèdent tous la structure de base du tropane, représentée ci-dessous :

10 μ



15 dans laquelle X, R et Z peuvent être divers substituants.

Des composés de ce type sont décrits dans les documents WO-A-92/02260⁽¹⁾, WO-A-93/09814⁽²⁾, WO-A-93/18033⁽³⁾, WO-A-94/04146⁽⁴⁾, WO-A-95/11901⁽⁵⁾, J. of Med. Chem., 1992, Vol 35, n°6, pages 969-981⁽⁶⁾, J. Med. Chem., 1994, 37, pages 1535-1542⁽⁷⁾ ; J. Med. Chem., 1995, 38, pages 379-388⁽⁸⁾ et J. Med. Chem., 1996, 39, pages 543-548⁽⁹⁾.

25 Parmi, ces dérivés du tropane, on peut distinguer une première famille de composés dans lesquels X de la formule ci-dessus représente CH₃ et Z représente un groupe phényle substitué ou non, et une deuxième famille de composés dans lesquels le

éventuellement substitué par un atome d'iode, et Z représente un groupe phényle substitué.

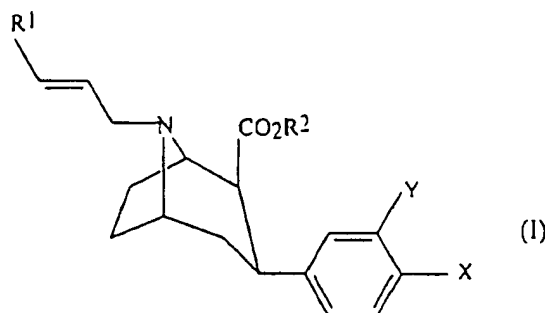
Parmi ces dérivés, ceux de la première famille dans lesquels Z représente un groupe phényle substitué par un atome d'iode, ont plus particulièrement été développés, par exemple le composé RTI 55 ou β -CIT illustré dans WO-A-92/02260⁽¹⁾. Cependant, ce composé a l'inconvénient de ne pas présenter une sélectivité suffisante pour les transporteurs de la dopamine car il se fixe également sur les transporteurs de la sérotonine. Aussi, pour une visualisation du système transporteur de la dopamine, il est nécessaire d'attendre suffisamment longtemps pour que la fixation non spécifique de ce dérivé sur les transporteurs de la sérotonine soit éliminée.

Les dérivés de la deuxième famille tels que l'iodoaltropane (X = iodopropényle, Z = parafluorophényle) décrit dans WO-A-95/11901⁽⁵⁾ et dans J. Nucl. Med., 1996, 37, pages 1197-1202⁽¹⁰⁾, et le [¹²⁵I] IPT (X = iodopropényle, Z = p-chlorophényle) décrit dans le document J. Med. Chem. 1994, 37, pages 1535-1542⁽⁷⁾ et Synapse, 1995, 20, pages 316-324⁽¹¹⁾, présentent une affinité et une spécificité pour les transporteurs de la dopamine. Toutefois, il serait intéressant d'améliorer cette affinité, cette spécificité ainsi que les propriétés cinétiques de composés de ce type, pour disposer de radio-ligands plus efficaces, permettant d'obtenir une visualisation des systèmes transporteurs de la dopamine plus rapidement.

Exposé de l'invention

La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés du tropane qui présentent de meilleurs propriétés que les composés connus, en ce qui concerne la cinétique de fixation dans le cerveau, l'affinité pour les transporteurs de la dopamine et la spécificité pour ces transporteurs par rapport à ceux de la sérotonine. De plus, ces nouveaux dérivés peuvent être utilisés pour le diagnostic de maladies telles que la maladie de Parkinson.

Aussi, l'invention a pour objet un composé de formule :



dans laquelle :

- R^1 représente I, un isotope radioactif de I ou un groupe de formule $Sn(R^3)_3$ dans laquelle R^3 est un groupe alkyle ;

- R^2 représente H ; un groupe alkyle en C_1 à C_6 ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de carbone et dont le groupe phényle est éventuellement

substitué par un atome d'halogène ; un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈ ou un groupe alkynyle ;

- X représente H, I, F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -NCS, N₃, -NHCOCH₃ ou -OCOCH₃ ; et

- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, d'iode ou de brome, ou le groupe méthyle, à condition que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H.

Ce composé est donc un dérivé du tropane dans lequel le marqueur (isotope radioactif de l'iode) se trouve fixé par l'intermédiaire d'un groupe propényle sur l'atome d'azote de la structure de base du tropane, le tropane étant substitué par ailleurs par un groupe phényle non substitué ou substitué par un ou deux substituants.

De préférence, dans la formule (I) donnée ci-dessus R² représente un groupe alkyle, en particulier le groupe méthyle.

De préférence encore, dans la formule (I) donnée ci-dessus, le groupe phényle est non substitué ou substitué en position para par CH₃, I, CF₃, C₂H₅ ou NH₂.

Selon une variante de réalisation de l'invention, le groupe phényle comprend deux substituants dont l'un est un halogène. Par exemple X représente Cl ou F et Y représente CH₃, ou X représente NH₂ et Y représente Br ou I.

Lorsque R¹ représente un atome d'iode radioactif, celui-ci peut être ¹²⁵I, ¹²³I ou ¹³¹I car ces isotopes conviennent pour une visualisation in vivo des transporteurs de la dopamine en SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography), en raison de leur période radioactive relativement courte.

Pour cet examen, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous la forme d'isomères purs ou de mélange d'isomères. Toutefois, on obtient de meilleurs résultats lorsque l'on utilise un composé
5 avec R^1 en position E.

R^1 peut aussi représenter le groupe $Sn(R^3)$ avec R^3 étant un groupe alkyle ayant de préférence 1 à 8 atomes de carbone, par exemple le groupe n-butyle. De tels dérivés sont des produits intermédiaires
10 intéressants pour la préparation de dérivés iodés et radioiodés.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que celui donné par Goodman et al dans J. Med. Chem., 1994, 37,
15 pages 1535-1542. Cette synthèse correspond au schéma réactionnel illustré sur la figure 1.

En raison de leur spécificité et de leur affinité pour les transporteurs de la dopamine, les composés de l'invention peuvent être utilisés dans des
20 compositions pharmaceutiques et radiopharmaceutiques. De telles compositions comprennent le composé de formule (I) décrit ci-dessus dans laquelle R^1 représente I ou un isotope radioactif de I et R^2 , X et Y ont les significations données ci-dessus, et un
25 véhicule pharmaceutiquement acceptable. Dans le cas des compositions radiopharmaceutiques, R^1 représente un isotope radioactif de I.

Ces compositions peuvent être en particulier sous la forme de solutions injectables comprenant de
30 10^{-5} à 10^{-3} $\mu\text{g/l}$ du composé. Pour réaliser la visualisation in vivo des transporteurs de la dopamine dans le système nerveux central, on peut injecter au patient à examiner une quantité appropriée de solution,

puis on examine le patient dans un scanner SPECT 0,5 à 2 heures après l'injection. La dose injectée peut être de 0,005 à 0,5 μ g par kg de poids corporel, soit une radioactivité de 35 MBq à 370 MBq par injection.

5 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples suivants en référence aux dessins annexés.

Brève description des dessins

10

La figure 1 illustre un schéma réactionnel de synthèse des composés de l'invention.

La figure 2 est un diagramme illustrant la fixation d'un dérivé de l'invention sur le cervelet, le striatum et le cortex frontal, exprimée en pourcentage
15 de la dose injectée par gramme de tissu.

La figure 3 est un diagramme illustrant la fixation d'un composé de l'art antérieur (β -CIT) sur le cervelet, le striatum et le cortex frontal dans les
20 mêmes conditions que la figure 2, celle-ci étant exprimée également en pourcentage de la dose injectée par gramme de tissu.

La figure 4 illustre les résultats obtenus pour la visualisation des transporteurs de la dopamine chez
25 le primate en fonction du temps.

Exposé détaillé des modes de réalisation

Sur la figure 1, on a représenté les schémas de
30 synthèse possibles des composés de l'invention.

Dans ce schéma de synthèse, on part d'un ester de l'anhydroecgonine 1 que l'on fait réagir avec le bromure d'arylmagnésium correspondant au groupe phényle

du composé de formule (I) à préparer. On obtient ainsi le composé 2 que l'on transforme en composé 3 par réaction avec du trichloroéthylchloroformate et traitement avec un mélange d'acide acétique et de zinc en copeaux.

On transforme ensuite le composé 3 en composé 5 soit directement par réaction avec du 3-chloro-1-tri-alkylstannyl-prop-1-ène, soit en deux étapes par réaction avec du 1-bromo-2-propyne pour obtenir le composé 4 que l'on transforme en composé 5 avec l'hydrure de trialkylstannyl. Le composé 5 peut être transformé en composé 6 non radioactif par réaction avec de l'iode en présence de chloroforme, ou en composé radioactif par réaction avec de l'iodure de sodium Na^{125}I en présence d'un agent oxydant comme l'eau oxygénée.

Exemple 1 : Préparation du 2- β -carbométhoxy-3 β -paraméthylphényle)-8-(3-[^{125}I]iodoprop-2E-ényl)nortropane (7)

Ce composé correspond au composé 7 de la figure 1 avec $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, $\text{Y} = \text{H}$ et $\text{X} = \text{CH}_3$.

Pour cette préparation, on suit le mode opératoire de la figure 1.

a) Préparation du 2 β -carbométhoxy-3 β (p-méthylphényl)tropane (2)

L'anhydroecgonine méthyl ester 1 (1eq.) est dissous dans 25 ml d'éther anhydre puis ajouté à 5 eq. de bromure de(méthylphényl) magnésium à -40°C . Après 3 heures d'agitation mécanique, le mélange est refroidi à -78°C et traité goutte à goutte par une solution de 5 ml d'acide trifluoroacétique dilué dans 25 ml d'éther anhydre. Après une heure

d'agitation, le mélange est ramené à 0°C, puis traité par 70 ml d'eau et 26 ml d'HCl concentré. La phase aqueuse est ensuite traitée par NH₄OH et extraite à l'éther (3 x 40 ml). Les différentes phases organiques
5 sont rassemblées, lavées à la saumure, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées pour donner le composé 2 avec un rendement de 30 %.

Les caractéristiques RMN (200 MHz, CDCl₃) sont données dans le tableau 1.

10 b) Préparation du 2β-carbométhoxy-3β(p-méthyl phényl)nortropane (3)

Un mélange du composé 2 obtenu précédemment (1 eq.) et de trichloroéthylchloroformate (5,5 eq) est porté à 120°C et agité pendant 75 min. Après retour à
15 la température ambiante, le trichloroéthylchloroformate en excès est distillé sous pression réduite. Le carbamate brut ainsi obtenu est dissous dans 15 ml (1 eq.) d'acide acétique, puis traité par du zinc en copeaux (25 eq.). Le mélange est agité à la température
20 ambiante pendant 16 heures, traité par-*/ de la célite et filtré. Le filtrat est extrait au chloroforme, lavé à la saumure, séché sur Na₂SO₄ et évaporé. Cette réaction conduit après purification par chromatographie flash (silice, Et₂O, Et₃N 75/25) au composé 3 avec un
25 rendement de 70 %.

c) Préparation du 2β-carbométhoxy-3β(p-méthylphényl)-8-(3-tributylstannylprop-2E-ényl)nortropane (5)

Le composé 3 obtenu précédemment (1 eq.) et
30 le 3-chloro-1E-(tri-n-butylstannyl)prop-1-ène (1 eq) sont dissous dans 2 ml/eq d'éthanol absolu contenant une quantité catalytique de KI. Le mélange est agité et

chauffé à 70°C pendant 16 heures. Après retour à la température ambiante, le mélange est traité par NaHCO₃ et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à la saumure, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée pour donner le composé 5. Chaque produit est purifié sur plaque préparative de silice en utilisant comme phase éluante éther de pétrole/AcOEt 9/1.

Caractérisation RMN (200 MHz, CDCl₃):

Pour ce produit, on observe :

- 10 - Un doublet à 5,96 ppm; J₃ = 19 Hz, i = 1H
- un doublet de doublet dédoublé à 5,80ppm, i = 1H

d) Préparation du 2β-carbométhoxy-3β-(p-méthylphényl)-8-(3-[¹²⁵I]iodoprop-2E-ényl)nortropane (7)

A une solution contenant 50 µg du composé 5 obtenu en c), 50 µl de HCl 0,1 N et 50 µl de H₂O₂ 3 % p/v, on ajoute 5 µl de Na¹²⁵I (37 MBq/ml, 1mCi/ml). La réaction est laissée à la température ambiante pendant 15 minutes, puis arrêtée par l'addition de 100 µl d'une solution de bisulfite de sodium
20 (300 mg/ml). Le milieu réactionnel est ensuite rendu alcalin par une solution de NaHCO₃ (500 mg/ml) et extrait avec AcOEt (3 x 1 ml). La phase organique est évaporée par un courant d'azote et le produit brut est purifié par chromatographie liquide à haute performance
25 (HPLC) selon les conditions opératoires suivantes :
Colonne C18; débit 1ml/min; phase mobile MeOH/H₂O/Et₃N(75/25/0,2) Temps d'élution = 13 min.

La fraction contenant le produit désiré est collectée, concentrée sur Sep Pak C18, puis extraite
30 par 2x1ml de CHCl₃. Le chloroforme est évaporé par un courant d'azote. Le résidu est repris par une solution aqueuse.

Exemple 2 : Préparation du 2 β -carbométhoxy-3 β -(p-méthylphényl)-8(3 iodoprop-2E-ényl)nortropane (6)

Dans cet exemple, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 1, pour préparer le composé 5 de l'étape c) de l'exemple 1.

Ce composé 5 est traité par une solution de I₂ (1M) dans du CHCl₃ à 0°C, jusqu'à l'apparition d'une couleur jaune. Le mélange est ensuite lavé par NaHCO₃ à 10 % dans l'eau, séché sur Na₂SO₄ et évaporé. Le produit brut est purifié sur plaque préparative de silice en utilisant comme phase éluante éther de pétrole/AcOEt/9/1.

Caractérisation RMN (200 MHz, CDCl₃) :

Pour ce produit, on observe :

- Un doublet à 6,23 ppm ; J₃ = 14,3, i = 1H; un massif à 6,50 ppm, i = 1H.

Exemples 3 et 4 : Préparation de composés marqués à ¹²⁵I.

Dans ces exemples, on prépare les composés répondant à la formule donnée dans le tableau 2 avec les X et Y figurant également dans ce tableau, en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1.

Les caractéristiques RMN (200 MHz, CDCl₃) des composés intermédiaires et les rendements des réactions sont donnés dans le tableau 1.

Pour les produits intermédiaires obtenus dans l'étape c), on observe :

- un doublet à 5,96 ppm ;
- J₃ = 19Hz
- i = 1H ; un doublet de doublet dédoublé à 5,80 ppm, i = 1 H.

Exemples 5 à 13

Dans ces exemples, on prépare les composés répondant aux formules données dans le tableau 2 avec les significations de X et Y données dans ce tableau, en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 1.

On obtient les composés voulus avec des rendements satisfaisants.

Dans le tableau 2, on a également mentionné deux composés de l'art antérieur : l'IPT décrit dans les documents 7 et 11, et l'iodoaltropane décrit dans les documents 5 et 10.

Exemple 14

Dans cet exemple, on teste in vivo chez le rat l'affinité et la spécificité du composé de l'exemple 1 dénommé ci-après PE21, pour le transporteur de la dopamine.

A cet effet, on utilise 3 lots de rats mâles de la souche Wistar en utilisant 6 rats par lot. Le lot numéro 1 reçoit tout d'abord une injection intraveineuse de GBR 12909 (inhibiteur spécifique du transporteur de la dopamine, fabriqué par RBI Bioblock) à une dose de 5 mg/kg, puis on lui injecte 30 minutes après par voie intraveineuse le composé de l'exemple 1, à une dose de $8 \cdot 10^{-6}$ mg/kg.

Le lot numéro 2 reçoit tout d'abord une injection de paroxétine (inhibiteur spécifique du transporteur de la sérotonine, fabriqué par les laboratoires Beecham) à une dose de 5 mg/kg, puis 30 minutes après, une injection du composé de l'exemple 1, dans les mêmes conditions que le lot numéro 1.

Le lot numéro 3 ou lot témoin reçoit uniquement une injection intraveineuse du composé de l'exemple 1.

2 heures plus tard, on sacrifie les animaux et on détermine les doses de radioactivité présentes dans les tissus du cervelet, du striatum et du cortex frontal.

5 Les résultats obtenus sont donnés sur la figure 2 et ils sont exprimés en % de la dose injectée par gramme de tissu.

Sur cette figure, les colonnes en blanc se rapportent au lot numéro 3 (témoin), les colonnes
10 striées se rapportent au lot numéro 1 ayant reçu GBR 12909, et les colonnes en pointillé se rapportent au lot numéro 2 ayant reçu la paroxétine.

Sur cette figure, on remarque que la fixation du composé de l'exemple 1 conforme à l'invention dans
15 le striatum est prévenue à 74 % par une préinjection de GBR 12909. Le composé de l'invention est donc spécifique du transporteur de la dopamine puisqu'une saturation de ce transporteur par un inhibiteur spécifique (GBR 12909) empêche sa fixation.

20 Exemple comparatif 1

Dans cet exemple, on suit le même mode opératoire que dans l'exemple 14 pour effectuer le même essai de biodistribution cérébrale in vivo chez le rat mais en utilisant le composé de l'art antérieur β -CIT
25 (3 β -4-iodo[¹²⁵I]phényl)-tropan-2 β -carboxylic acid methyl ester) au lieu du composé de l'exemple 1.

Les résultats obtenus sont représentés sur la figure 3, en utilisant les mêmes symboles.

Sur cette figure, on remarque que la fixation
30 du composé de l'art antérieur dans le striatum n'est inhibée que de 31 %. Cette fixation résiduelle de [¹²⁵I]- β CIT est donc due à une liaison à des sites non transporteurs de la dopamine, qui est beaucoup plus

importante que celle obtenue avec le composé de l'invention.

Par ailleurs, dans le cortex frontal riche en sites transporteurs de la sérotonine, la fixation du composé de l'art antérieur [¹²⁵I]- β CIT est plus importante que celle du composé de l'invention. De plus, elle est inhibée à 55 % par une préinjection de paroxétine.

Ainsi, on voit que le composé de l'invention possède une très forte spécificité pour le transporteur de la dopamine par rapport à celui de sérotonine, ce qui n'est pas le cas avec β -CIT qui se lie à ces deux transporteurs.

Par ailleurs, le composé de l'invention possède une très forte spécificité pour le transporteur de la dopamine dans le striatum à des temps précoces (2 heures).

En effet, la fixation non spécifique dans le striatum déterminée après saturation par le GBR 12909 est de 25 % environ alors qu'elle est d'environ 70 % pour le β -CIT

Exemple 15

Dans cet exemple, on effectue également une étude de biodistribution chez le rat du composé de l'exemple 1 en suivant le même mode opératoire que dans l'exemple 14 mais en sacrifiant les animaux une 1/2 heure, 1 heure ou 4 heures après l'injection.

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau 3. Dans ce tableau, on a reporté également les résultats obtenus dans l'exemple 14.

Ces résultats montrent que le produit s'accumule de façon préférentielle dans le striatum et que le rapport maximum striatum sur cortex frontal ou

cervelet est obtenu pour des temps précoces (entre 0,5 et 1 h après injection).

Exemple 16

Dans cet exemple, on effectue des études in vitro sur des préparations membranaires cérébrales.

Ces études sont des études de compétition entre [³H]-GBR 12935 (transporteur de la dopamine), [³H]-paroxétine (transporteur de la sérotonine), [³H]-nisoxétine (transporteur de la noradrénaline), et le dérivé iodé de l' exemple 1 (PE21).

Les constantes d'inhibition K_i (nM) obtenues avec le composé de l'invention PE21 en compétition avec les différents ligands sont données dans le tableau 4.

A titre comparatif, on a reporté également dans le tableau 4, les résultats obtenus avec le ligand β -CIT, soit le 2 β -carbométhoxy-3 β -(4'-iodophényl)-tropane, et les résultats donnés dans le tableau 1 du document 10 : J. Nucl. Med., 1996, 37, pages 1197-1202 sur des essais du même type effectués avec le β -CIT et l'iodoaltropane décrit dans WO-A-95/11901.

Au vu de ce tableau, on constate que le composé de l'invention PE21 présente une meilleure spécificité ($K_i(5-HT) : K_i(DA)=29,4$) pour les transporteurs de la dopamine que l'iodoaltropane ($K_i(5-HT) : K_i(DA)=25$).

De même, si l'on compare l'affinité de ces deux composés à celle du β -CIT, on remarque que le rapport des K_i, DA (iodoaltropane)/ $DA(\beta$ -CIT) est égal à 6 alors que le rapport des K_i, DA (PE21)/ $DA(\beta$ -CIT) est égal à 0,63, ce qui démontre la meilleure affinité (10 fois plus d'affinité) du composé PE21 de l'invention.

De même, le composé PE21 de l'invention présente une meilleure spécificité et une meilleure

affinité que le composé IPI de l'art antérieur (document 11).

En effet, dans le document 11, on peut relever que la constante d'affinité de l'IPT pour les transporteurs de dopamine est $K_d=0,25\pm0,02$ nM (tableau 1) et que cette constante d'affinité pour les transporteurs de sérotonine est $K_d=1,2\pm0,02$ nM (page 320). On obtient ainsi une spécificité $K_d(5-HT)/K_d(DA)$ d'environ 5.

Avec le composé PE21 de l'invention, cette spécificité est nettement supérieure car $K_i(5-HT)/K_i(DA)$ est égal à 29,4, comme on peut le voir dans le tableau 4.

Ainsi, PE21 est 5 fois plus spécifique que IPT.

On a aussi déterminé in vitro l'affinité du composé [^{125}I]PE21 pour les transporteurs de la dopamine, et on a obtenu comme valeur :

$$K_d=0,09\pm0,01 \text{ nM.}$$

A titre comparatif, l'affinité du composé IPT pour les transporteurs de la dopamine donnée dans le document 11 correspond à :

$$K_d=0,25\pm0,02 \text{ nM.}$$

Il ressort donc de ces résultats que PE21 a une affinité 2,5 fois plus élevée que le composé proche IPT.

Ces résultats mettent en évidence la supériorité du composé PE21 de l'invention par rapport aux composés les plus proches de l'art antérieur. Or, il n'était pas prévisible que le remplacement d'un atome de Cl ou F par un groupe méthyle puisse conduire à une telle supériorité biologique.

Exemple 17

Dans cet exemple, on effectue une étude cinétique in vivo de la distribution cérébrale du composé de l'exemple 1, chez le primate (macaque Cynomologus, femelle de 2 kg, anesthésiée à la
5 kétamine, en effectuant une acquisition de données toutes les 12 minutes au CERASPECT).

Les résultats de cette étude sont illustrés sur la figure 4.

10 Sur cette figure, on voit que le composé de l'exemple 1 se lie de manière spécifique au niveau des noyaux gris centraux, et qu'une image de ces structures est obtenue entre 1 heure et 2 heures après l'injection.

15 En revanche, le composé de l'art antérieur β -CIT ne permet d'obtenir une image spécifique de ces structures qu'à partir de 20 heures après l'injection.

Le composé de l'invention est donc très intéressant pour la visualisation in vivo du système
20 transporteur de la dopamine.

Exemple 18

Dans cet exemple, on a testé le composé de l'exemple 1 PE21 chez le rat dans un modèle de maladie de Parkinson obtenu avec une lésion unilatérale du
25 passage nigrostriatal. Dans ce but, on a infusé des rats de souche Wistar unilatéralement dans la substantia nigra avec 8 μ g de 6-OHDA (6-hydroxy dopamine).

Trois semaines plus tard, on leur a administré
30 une injection intraveineuse de 3,7 MBq de [125 I]PE21.

Deux heures plus tard, on a sacrifié les rats et récupéré leurs cerveaux. Ceux-ci ont été gelés et on a découpé des sections coronales de 20 μ m d'épaisseur

que l'on a exposé sur des hyperfilms β -max pendant six semaines.

Les rapports striatum/cortex frontal ont été calculés après analyse des films. Sur le côté de la
5 lésion, on a observé un rapport moyen de
0,86 \pm 0,10 alors que ce rapport était de 7,20 \pm 0,91
sur le côté intact.

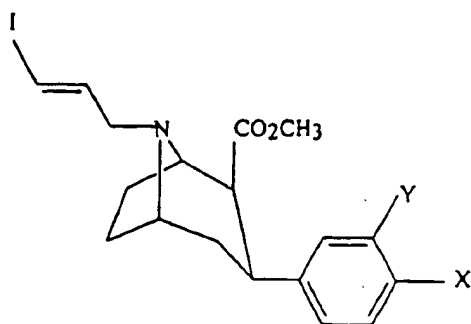
Ces résultats obtenus sur des autoradiogrammes
ex vivo démontrent que PE21 convient pour détecter in
10 vivo des lésions spécifiques des cellules
dopaminergiques.

TABLEAU 1

Caractérisation RMN (200 Mhz, CDCl₃)

Composé	Ph-CH ₃	N-CH ₃	CO ₂ CH ₃	H aromatiques
Ex 1 étape a) rendement : 30 %	s, i = 3, 2, 11	s, i = 3, 2, 17	s, i = 3, 3, 23	2d, 1=4, 6,93-7,06
Ex 3 étape a) rendement : 59 %		s, i = 3, 2, 15	s, i = 3, 3, 41	m, i = 5, 7, 18
Ex 4 étape a) rendement : 22 %		s, i = 3, 2, 14	s, i = 3, 3, 42	2d, i = 4, 6, 94 et 7,50
Ex 1 étape b) rendement : 70 %	s, i = 3, 2, 33		s, i = 3, 3, 40	S, i = 4, 7, 11
Ex 3 étape b) rendement : 80 %			s, i = 3, 3, 28	m, i = 5, 7, 13
Ex 4 étape b) rendement : 54 %			s, i = 3, 3, 27	2d = 6,89 et 7,13 s = 7,14

TABLEAU 2



Composé	X	Y
Exemple 1	CH ₃	H
Exemple 3	H	H
Exemple 4	I	H
Exemple 5	CF ₃	H
Exemple 6	C ₂ H ₅	H
Exemple 7	Cl	CH ₃
Exemple 8	H	Cl
Exemple 9	H	I
Exemple 10	F	CH ₃
Exemple 11	NH ₂	H
Exemple 12	NH ₂	Br
Exemple 13	NH ₂	I
IPT	Cl	H
Altropane	F	H

TABLEAU 3

Temps post-injection (heures)	Cervelet	Striatum (% dose injectée/g tissu)	Cortex frontal (% dose injectée/g tissu)
0,5	0,100 ± 0,015	1,061 ± 0,132	0,124 ± 0,020
1	0,055 ± 0,010	0,537 ± 0,102	0,070 ± 0,016
2	0,038 ± 0,010	0,272 ± 0,084	0,039 ± 0,06
4	0,021 ± 0,002	0,074 ± 0,030	0,018 ± 0,004

TABLEAU 4

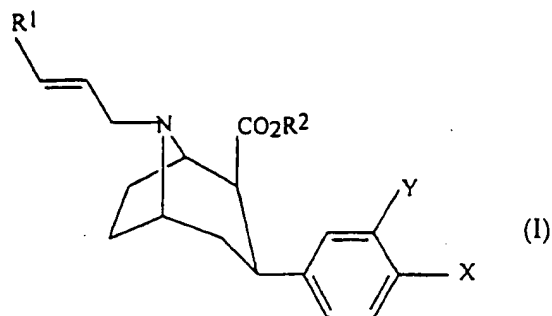
Ligand	Affinité : Ki (nM)			Sélectivité
	Dopamine (DA)	Sérotomine 5-HT	Noradrénaline	D5-HT/DA
PE21 (composé ex 1)	[³ H]GBR 17 ± 7	[³ H]paroxétine 500 ± 80	[³ H]nisoxétine > 100	29,4
β-CIT	[³ H]GBR 27 ± 2	[³ H]paroxétine 30 ± 2	[³ H]nisoxétine 80 ± 28	1,11
Iodoaltropane (document 10)	[³ H]Win35428 6,62 ± 0,78	[³ H]citalopram 182 ± 41,8		25
β-CIT (document 10)	[³ H]WIN35428 1,08 ± 0,6	[³ H]citalopram 2,53 ± 0,02		

Références citées

- 1 : WO-A-92/02260
- 2 : WO-A:93/09814
- 3 : WO-A-93/18033
- 5 4 : WO-A-94/04146
- 5 : WO-A-95/11901
- 6 : J. Med. Chem., 1992, vol 35, n°6, pages 969-981.
- 7 : J. Med. Chem., 1994, vol 37, pages 1535-1542.
- 8 : J. Med. Chem., 1995, vol 38, pages 379-388.
- 10 9 : J. Med. Chem., 1996, vol 39, pages 543-548.
- 10 : J. Nucl. Med., 1996, vol 37, pages 1197-1202.
- 11 : Synapse, 1995, 20, pages 316-324.

REVENDICATIONS

1. Composé de formule :



5

dans laquelle :

- R^1 représente I, un isotope radioactif de I
10 ou un groupe de formule $Sn(R^3)_3$ dans laquelle R^3 est un
groupe alkyle ;

- R^2 représente H ; un groupe alkyle en C_1 à
 C_6 ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué
par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe
15 méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont
le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de
carbone et dont le groupe phényle est éventuellement
substitué par un atome d'halogène ; un groupe
cycloalkyle en C_3 à C_8 ou un groupe alkynyle ;

20 - X représente H, I, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$,
 $-C_2H_5$, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-NCS$, N_3 , $-NHCOCH_3$
ou $-OCOCH_3$; et

- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore,
d'iode ou de brome, ou le groupe méthyle, à condition
25 que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H.

2. Composé selon la revendication 1,
caractérisé en ce que R^2 est le groupe méthyle.

3. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que X est choisi parmi H, CH₃, I, CF₃, C₂H₅ et NH₂, et Y représente H.

5 4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que X représente Cl ou F et Y représente CH₃.

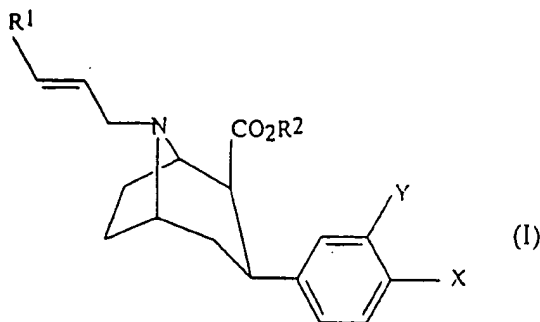
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que X
10 représente NH₂ et Y représente Br ou I.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5, caractérisé en ce que R¹ représente ¹²⁵I, ¹²³I ou ¹³¹I.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R¹ représente Sn(C₄H₉)₃, ¹²³I, ¹²⁵I ou ¹³¹I, R² représente CH₃, X représente CH₃ et Y représente H.

8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R¹ se
20 trouve en position E.

9. Procédé de préparation d'un composé répondant à la formule :



25

- R¹ représente I ;

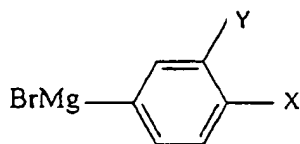
- R² représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe

méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de carbone et dont le groupe phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ; un .groupe
 5 cycloalkyle en C₃ à C₈ ou un groupe alkynyle ;

- X représente H, I, F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -NCS, N₃, -NHCOCH₃ ou -OCOCH₃ ; et

- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, d'iode ou de brome, ou le groupe méthyle, à condition
 10 que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

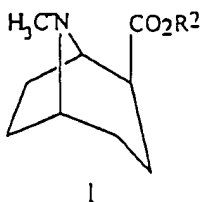
1) réaction d'un bromure d'arylmagnésium de formule :



15

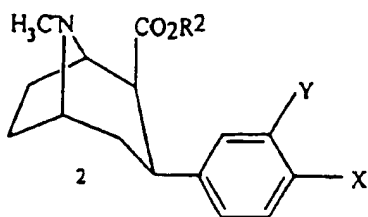
dans laquelle X et Y ont les significations données ci-dessus, avec un ester de l'anhydroecgonine 1 de formule :

20

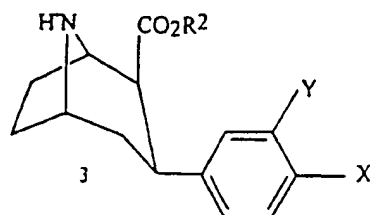


dans laquelle R² a la signification donnée ci-dessus
 25 pour obtenir un composé 2 de formule :

27



2) transformation du composé 2 en composé 3
de formule :

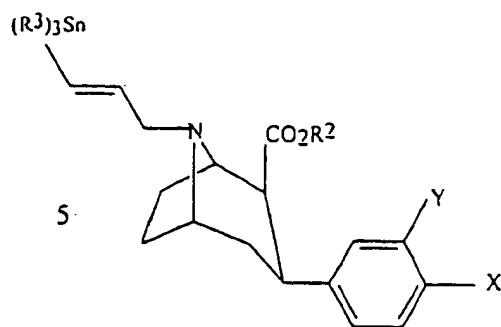


5

par réaction avec du trichloroéthyl chloroformate et
réduction avec du zinc et de l'acide acétique,

3) conversion du composé 3 en composé 5 de
formule :

10

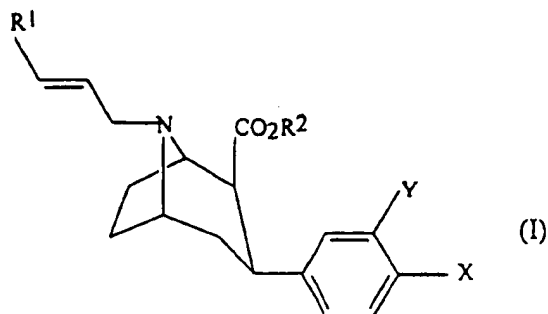


dans laquelle R^3 est un groupe alkyle, et

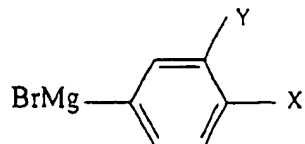
15

4) réaction du composé 5 avec de l'iode
pour obtenir le composé de formule (I) défini ci-
dessus.

10. Procédé de préparation d'un composé
répondant à la formule :

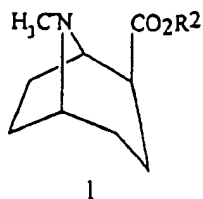


- R¹ représente un isotope radioactif de I ;
- 5 - R² représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de
- 10 carbone et dont le groupe phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ; un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈ ou un groupe alkynyle ;
- X représente H, I, F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -NCS, N₃, -NHCOCH₃
- 15 ou -OCOCH₃ ; et
- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, d'iode ou de brome, à condition que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
- 20 1) réaction d'un bromure d'arylmagnésium de formule :



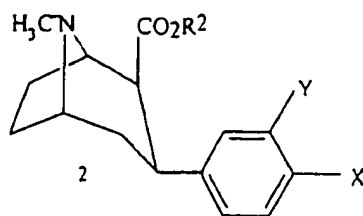
29

dans laquelle X et Y ont les significations données ci-dessus, avec un ester de l'anhydroecgonine 1 de formule :



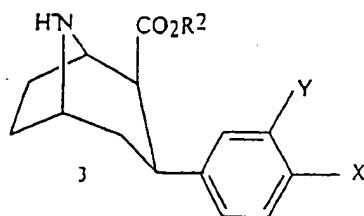
5

dans laquelle R² a la signification donnée ci-dessus pour obtenir un composé 2 de formule :



10

2) transformation du composé 2 en composé 3 de formule :



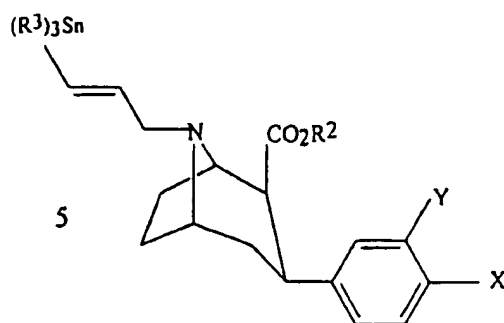
15

par réaction avec du trichloroéthyl chloroformate et réduction avec du zinc et de l'acide acétique,

3) conversion du composé 3 en composé 5 de formule :

20

30

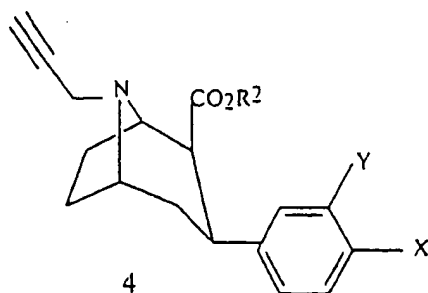


dans laquelle R^3 est un groupe alkyle, et

4) réaction du composé 5 avec l'iodure de
 5 formule Na^*I dans laquelle $*I$ est un isotope radioactif
 de l'iode, en présence d'un agent oxydant.

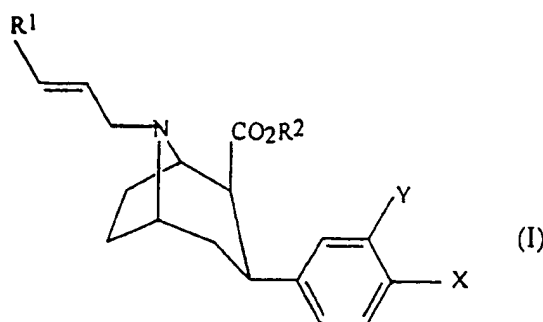
11. Procédé selon l'une quelconque des
 revendications 9 et 10, caractérisé en ce que dans
 l'étape 3) on convertit directement le composé 3 en
 10 composé 5 par réaction avec du 3-chloro-1-
 trialkylstannyl-prop-1-ène.

12. Procédé selon l'une quelconque des
 revendications 9 et 10, caractérisé en ce que dans
 l'étape 3) ou fait réagir tout d'abord le composé 3
 15 avec du 1-bromo-2-propyne pour obtenir le composé de
 formule :



20 puis, on fait réagir le composé 4 avec de l'hydrure de
 trialkylstannyl pour obtenir le composé 5.

13. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule :



dans laquelle :

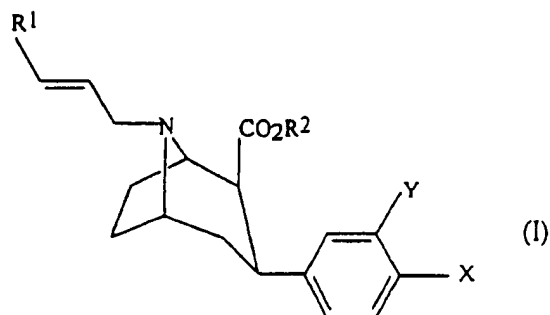
- R¹ représente I ou un isotope radioactif de I ;

- R² représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de carbone et dont le groupe phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ; un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈ ou un groupe alkynyle ;

- X représente H, I, F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -NCS, N₃, -NHCOCH₃ ou -OCOCH₃ ; et

- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, d'iode ou de brome, ou le groupe méthyle, à condition que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H ; et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

14. Composition radiopharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé de formule :



5 dans laquelle :

- R¹ représente un isotope radioactif de I ;
- R² représente H ; un groupe alkyle en C₁ à C₆ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle ou un groupe méthoxy ; un groupe phénylalkyle ou phénylalkényle dont le groupe alkyle ou alkényle comprend 1 à 6 atomes de carbone et dont le groupe phényle est éventuellement substitué par un atome d'halogène ; un groupe cycloalkyle en C₃ à C₈ ou un groupe alkynyle ;
- X représente H, I, F, Cl, Br, -CH₃, -OCH₃, -C₂H₅, -CF₃, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -NCS, N₃, -NHCOCH₃ ou -OCOCH₃ ; et
- Y représente un atome d'hydrogène, de chlore, d'iode ou de brome, ou le groupe méthyle, à condition que X ne représente pas F ou Cl lorsque Y représente H ; et un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 15. Composition selon l'une quelconque des revendications 13 et 14, caractérisée en ce qu'elle est sous forme de solution injectable.

25 16. Composition selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisée en ce que R¹ représente ¹²⁵I, ¹²³I ou ¹³¹I, R² représente CH₃, X

représente CH_3 , et Y représente H et R^1 est en position E.

17. Composition radiopharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, pour la visualisation des transporteurs de la dopamine dans le système nerveux central.

1/3

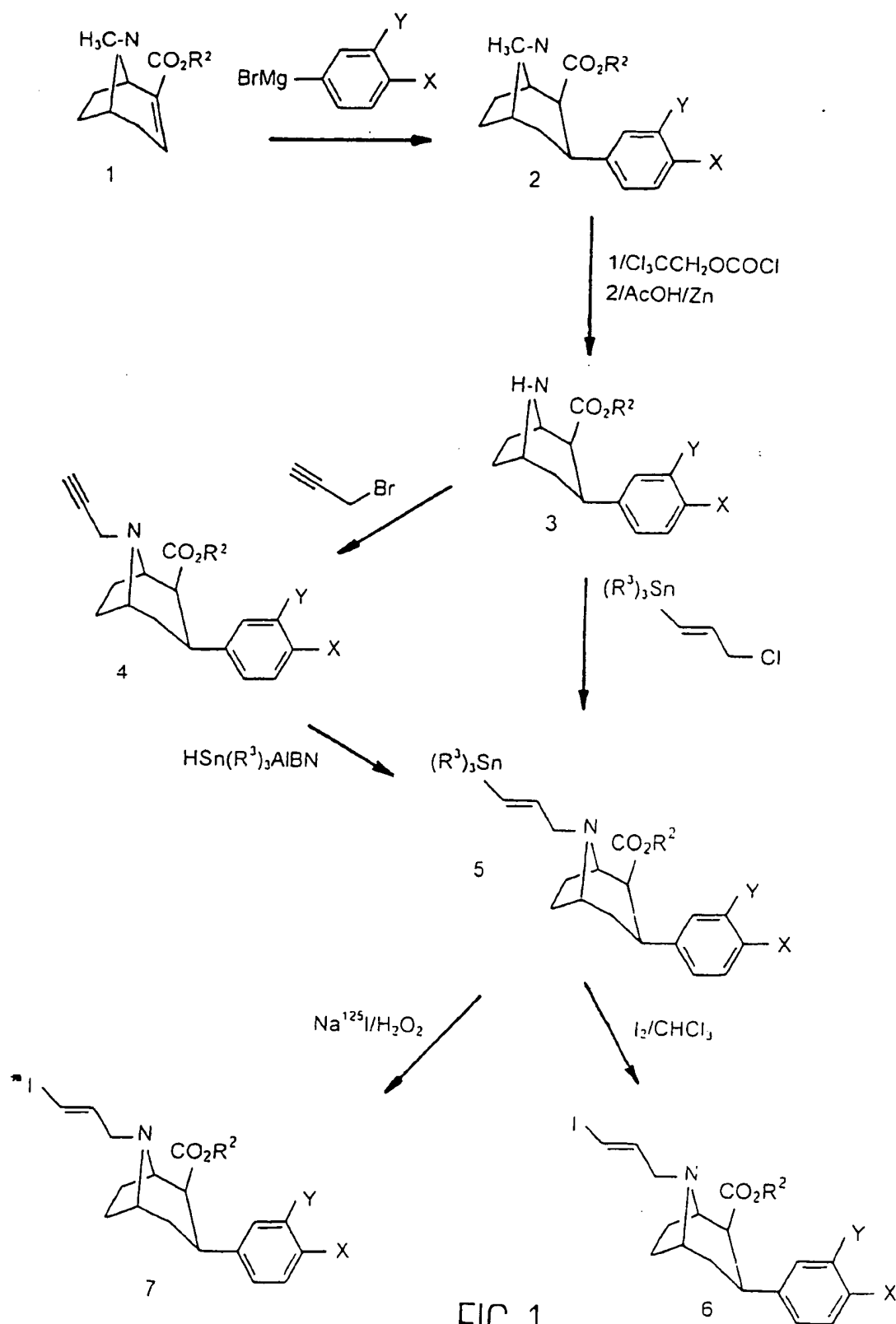
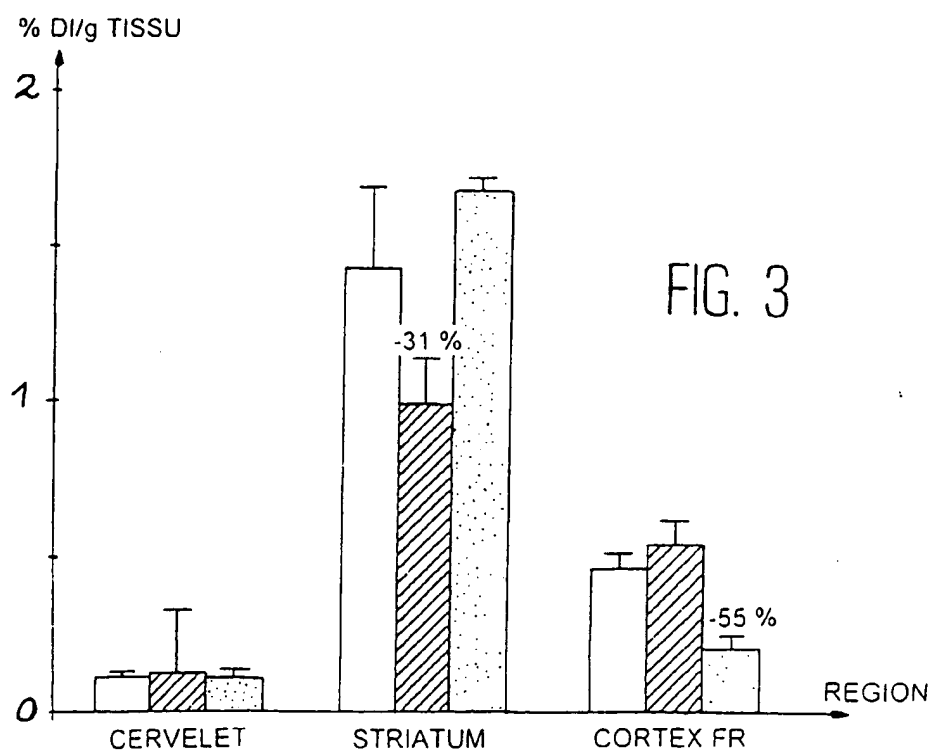
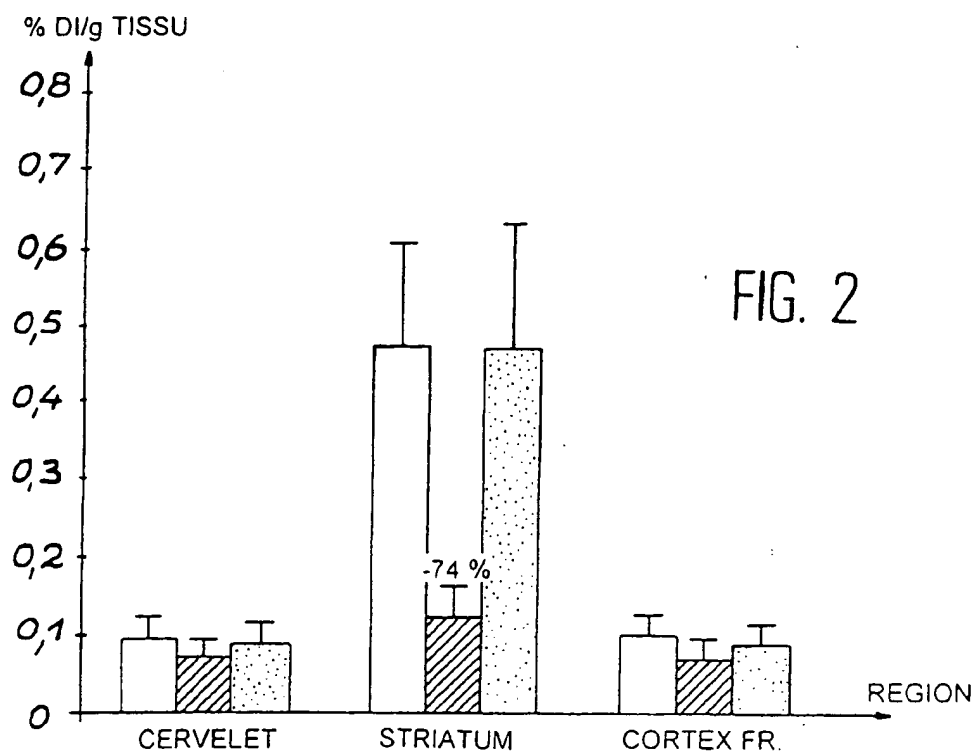


FIG. 1

2/3



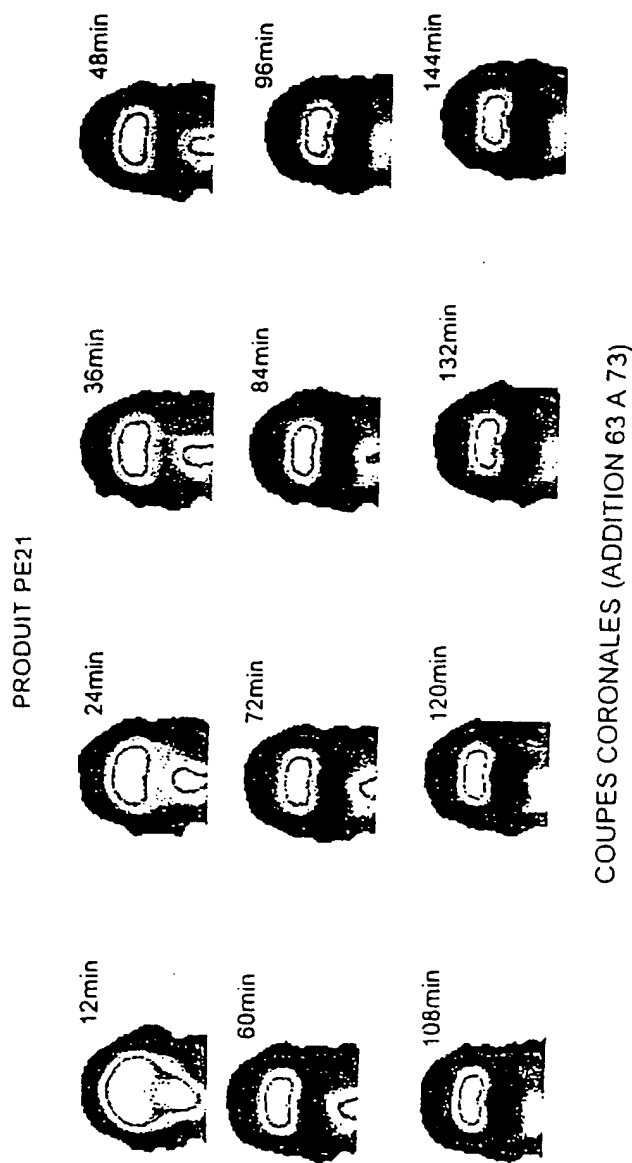


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 97/00825

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D451/02 A61K31/46

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the field searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 11901 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 4 May 1995 * document complet *	1-4,6-17
X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 10, - 1994 WASHINGTON US, pages 1535-1542, XP002023291 MARK M. GOODMAN ET AL: "Synthesis and characterization of radioiodinated ..." * document complet * --- -/-	1-4,6-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 July 1997

Date of mailing of the international search report

04.08.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 97/00825

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 13, 25 September 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 164212e, KUNG, MEI-PING ET AL: "IPT: a novel iodinated ligand for the CNS dopamine transporter" XP002023292 see abstract & SYNAPSE(N.Y.), vol. 20, no. 4, - 1995 pages 316-324, ---	1-17
A	US 5 310 912 A (RESEARCH BIOCHEMICALS LIMITED PARTNERSHIP) 10 May 1994 see example 4 ---	1-17
P,A	WO 96 39198 A (RESEARCH BIOCHEMICALS) 12 December 1996 see claims -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/00825

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9511901 A	04-05-95	US 5493026 A EP 0734385 A	20-02-96 02-10-96
US 5310912 A	10-05-94	WO 9501184 A AU 4655493 A US 5439666 A AU 674331 B EP 0703791 A FI 956261 A	12-01-95 24-01-95 08-08-95 19-12-96 03-04-96 27-12-95
WO 9639198 A	12-12-96	AU 6159796 A	24-12-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/00825

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D451/02 A61K31/46

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 11901 A (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 4 Mai 1995 * document complet *	1-4,6-17
X	--- JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 10, - 1994 WASHINGTON US, pages 1535-1542, XP002023291 MARK M. GOODMAN ET AL: "Synthesis and characterization of radioiodinated ..." * document complet * --- -/-	1-4,6-17

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

22 Juillet 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04.08.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR 97/00825

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 13, 25 Septembre 1995 Columbus, Ohio, US; abstract no. 164212e, KUNG, MEI-PING ET AL: "IPT: a novel iodinated ligand for the CNS dopamine transporter" XP002023292 voir abrégé & SYNAPSE(N.Y.), vol. 20, no. 4, - 1995 pages 316-324, ---	1-17
A	US 5 310 912 A (RESEARCH BIOCHEMICALS LIMITED PARTNERSHIP) 10 Mai 1994 voir exemple 4 ---	1-17
P,A	WO 96 39198 A (RESEARCH BIOCHEMICALS) 12 Décembre 1996 voir revendications -----	1